

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. E. LETTERER).

Über Wesen und Bedeutung der Milz- und Lebersiderose bei ernährungsgestörten Säuglingen mit experimentellem Beitrag.

Von

W. MASSHOFF und E. WALDSCHÜTZ.

(Eingegangen am 3. Mai 1951.)

Bekanntlich sind die pathologisch-anatomischen Befunde bei den Ernährungsstörungen im Säuglingsalter dürftig und in keiner Weise geeignet, die dieser Erkrankung zugrunde liegenden Vorgänge auch nur annähernd zu erklären. Nach ihrem klinischen Verlauf werden die Ernährungsstörungen in eine akute und chronische Form unterschieden. Beide Formen zeichnen sich durch regelmäßige auftretende gestaltliche Veränderungen aus, die zwar spezifischer Merkmale entbehren, aber eine Abgrenzung immerhin möglich machen. Während in den akuten Stadien cellulär sich äußernde Abwegigkeiten besonders auf dem Fettstoffwechselsektor vorherrschen, ist das chronische Stadium durch die starke allgemeine Reduktion der Körpersubstanz und außerdem durch eine mehr oder weniger starke Exsikkation gekennzeichnet. Die zum charakteristischen Bild der sog. Pädatrophie führende Reduktion ist regelmäßig mit einer stärkeren Eisenablagerung in Milz und Leber verbunden.

Als Symptom gerade chronischer Ernährungsstörungen ist die Milz- und Lebersiderose sowohl bei Säuglingen wie bei Erwachsenen schon lange bekannt. Diese Siderose wurde früher allgemein für hämoglobingenen Ursprungs gehalten (LUBARSCH, STRAETER, DUBOIS, SAITO) und deswegen als Hämosiderose bezeichnet.

Diese Ansicht bedarf nach neueren Untersuchungen gewisser Einschränkungen. GIESE hat nämlich bei dystrophischen Erwachsenen durch kombinierte histologische und chemisch-analytische Verfahren die bemerkenswerte Feststellung gemacht, daß die Siderose mit dem Zerfall des großen Eiweißreservoirs, nämlich der Muskulatur, zusammenhängt und auf das dabei freierwerdende Myoglobin zurückgeht. Ob für die kindlichen Ernährungsstörungen die von GIESE erhobenen Befunde ebenfalls zutreffen, ist noch nicht erwiesen. Die von W. MÜLLER bei ernährungsgestörten Säuglingen gelegentlich nachgewiesene ZENKERSche Degeneration der quergestreiften Muskulatur berechtigt nicht zu der Annahme, in Analogie zu den Verhältnissen beim Erwachsenen die Eisenspeicherung in der Leber und Milz des atrophenischen Säuglings als durch den Muskelfarbstoff bedingt anzusehen.

Die Beurteilung der Leber- und Milzsiderose beim Säugling wird durch einen besonderen, früher nicht recht gewürdigten Umstand kompliziert. Nach den Untersuchungen von SCHAIER und RECHENBERGER gibt es nämlich bei Säuglingen bis zum 6. Monat als Folge des physiologischen Blatabbaues eine zum Teil erhebliche Eisenstapelung in den

genannten Organen. Diese Tatsache kann die Entscheidung, ob die Ernährungsstörung von sich aus ebenfalls eine Siderose verursacht hat, außerordentlich erschweren, da gerade der Häufigkeitsgipfel dieser Erkrankung in das erste Lebenshalbjahr fällt.

Dieser Frage ist SCHMÜCKER in einer größeren Untersuchungsreihe nachgegangen mit dem Ergebnis, daß eine Beziehung zwischen Eisenspeicherung und Ernährungsstörung abzulehnen ist; das gleiche soll auch für Infektionskrankheiten zutreffen. Allerdings läßt SCHMÜCKER die Möglichkeit offen, daß die besagten Grundkrankheiten die Siderose verstärken können.

Unter Berücksichtigung der besonderen von SCHAIRER und RECHENBERGER ermittelten physiologischen Schwankungen des Eisengehaltes in Leber und Milz während der Säuglingsperiode haben GÜTHERT und FUCHS den Einfluß der Ernährungsstörung auf die Eisenablagerung noch einmal auf histochemischem Wege zu klären versucht. Dabei hat sich gezeigt, daß für 3—5 Monate alte Säuglinge eine über das physiologische Maß hinausgehende Eisenmenge nachzuweisen ist, daß also die Ernährungsstörung eine effektive Eisenvermehrung bewirkt. Bei Säuglingen im Alter von 1—3 Monaten — in diese Zeit fällt der Gipfel der physiologischen Eisenspeicherung — ist die Menge nachweisbaren Eisens in Leber und Milz bei ernährungsgestörten und anderen Säuglingen aber nicht verschieden, in den ersten 4 Lebenswochen dagegen fanden GÜTHERT und FUCHS wieder einen Intensitätsunterschied in der Eisenablagerung zugunsten der ernährungsgestörten Säuglinge, dem sie allerdings eine ausschlaggebende Bedeutung nicht beimessen wollen. Sie knüpfen an das Ergebnis ihrer Untersuchung die nach ihrer Meinung nur chemisch-analytisch zu klärende Frage, ob bei der Ernährungsstörung Eisen tatsächlich vermehrt in Leber und Milz auftritt, oder ob die toxisch geschädigten Organe vorher maskiertes Eisen erst histochemisch nachweisbar werden lassen, die Eisenvermehrung somit nur eine scheinbare ist.

Gegen die letztgenannte Möglichkeit scheinen unseres Erachtens von vornherein manche Überlegungen zu sprechen, vor allem sind es quantitative Verhältnisse, die mit dieser Vorstellung nicht recht vereinbar sind, zum anderen gibt es doch Lebern mit morphologisch höchst eindrucksvollen „toxischen Schäden“, in denen das Sichtbarwerden maskierten Eisens völlig vermißt wird.

Wir haben in den ersten Nachkriegsjahren, die auch in unserem Bereich wie andernorts (W. MÜLLER, KLEINSCHMIDT) eine Häufung tödlicher Ernährungsstörungen brachten, systematisch bei allen (akuten wie chronischen) Fällen Leber und Milz und selbstverständlich auch die übrigen Organe genau untersucht und besonders auf das Verhalten des Blutes in den erstgenannten Organen das Augenmerk gerichtet. Dabei haben sich Befunde erheben lassen, die uns geeignet scheinen, die Kenntnis der zur Siderose führenden Ursachen und Vorgänge zu erweitern.

Eigene Befunde.

Unsere Beobachtungen stützen sich auf 30 Fälle, die etwa je zur Hälfte akute und chronisch verlaufende Formen der Ernährungsstörung umfassen. Klinisch sind diese Fälle teils als enteral, teils als parenteral ausgelöst angesprochen worden. Fälle mit Komplikationen, die nicht zum gewöhnlichen Bild der Ernährungsstörung gehören (vor allem ausgedehnte Infektionen z. B. Furunkel, Phlegmonen u. a.), wurden ausgeschlossen. Die Bearbeitung erfolgte im allgemeinen nach den üblichen

Fixierungs- und Färbeverfahren, von Leber und Milz wurde alkohol- und formalinfixiertes Material in Paraffin- und Gefrierschnitten verglichen und das mit Alkohol behandelte wegen seiner besonderen Eignung für die beabsichtigten Zwecke hauptsächlich verwertet. Eisennachweis mit der Berlinerblaureaktion.

Die anatomischen Befunde gliedern sich auch an unserem Material ohne weiteres in die beiden bekannten, klinisch der akuten und chronischen Verlaufsform entsprechenden Gruppen und decken sich weitgehend mit dem Bild, das W. MÜLLER kürzlich umrissen hat. Einige Fälle, die nach wochenlangem Verlauf klinisch unter den Erscheinungen des akuten Intoxikationsschubes tödlich verlaufen sind, bieten anatomisch den üblichen allein durch die allgemeine Reduktion gekennzeichneten Zustand ohne irgendwelche Abwandlungen.

Das in den frühen Stadien der Erkrankung im Vordergrund stehende Symptom der *Verfettung* haben wir bezüglich seines zeitlichen Auftretens näher zu analysieren versucht. Während die Topik der Fettablagerung in der Leber außerordentlich großen, im einzelnen nicht übersehbaren Schwankungen unterliegt, scheinen zwischen Quantität des nachweisbaren Fettes und der Dauer der Erkrankung gewisse Beziehungen zu bestehen. Das Maximum der Verfettung, die fast nur die Leberzellen befällt und die Sternzellen so gut wie regelmäßig verschont (nur einmal sahen wir eine isolierte Sternzellenverfettung), fällt in die Zeit vom 6.—10. Krankheitstag; vorher und später ist die Verfettung geringer. Das abgelagerte Fett erscheint anfänglich in feinsten Tropfen ausgesprochen in der Cytoplasmaperipherie der Leberzellen und verteilt sich später erst unter allmählichem Größerwerden der Tropfen über die ganze Zelle. Der früheste Termin ist nach unseren Beobachtungen der 2. Tag, nach dem 16.—20. Tag nimmt die nachweisbare Fettmenge zusehends ab, um nach 4 Wochen überhaupt nicht mehr aufzutreten.

Der Schwund des Fettes in den späteren Stadien der Ernährungsstörung steht in einem gewissen Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Erwachsenendystrophie, bei der auch bei fortgeschrittenen Atrophie der Leber noch eine periphere Verfettung vorhanden sein kann (UEHLINGER). BERNING möchte hierin einen Effekt des Eiweißmangels, im besonderen des Fehlens exogener lebenswichtiger Aminosäuren sehen. Es scheint uns nicht berechtigt, solche Gedankengänge auch auf die kindliche Ernährungsstörung zu übertragen, die eher für das Gegenteil sprechen würde. Auch die von BERNING herangezogene kindliche „Fatty Liver Disease“ (WATERLOW) kann die eigentümlichen Befunde der morphologisch verfolgbaren Fettstoffwechselstörung nicht erklären.

In Übereinstimmung mit älteren Untersuchungen (DUBOIS, SAITO) machten wir die Feststellung, daß in den frühen Stadien der Ernährungsstörung, die SAITO noch in die akute Intoxikation und die Dyspepsie unterteilt, die *Eisenvermehrung* in der Leber hauptsächlich die Sternzellen befällt und daß bei den mit Atrophie einhergehenden Zuständen erst mit Regelmäßigkeit stärkere Grade von Leberzellsiderose auftreten. Diese Beobachtung und die auch von DUBOIS besonders vermerkte Tatsache, daß die Sternzellen außer Eisen häufiger auch anderes Material speichern, legen den Schluß nahe, daß die Siderose mit einer aktuellen, d. h. im Wesen der Ernährungsstörung liegenden Blutzerstörung in Verbindung steht. Schon DUBOIS hat diese Frage bei seinen Studien über die Hämosiderosis bei der Ernährungsstörung geprüft und angenommen,

daß infolge einer intravasalen Hämolyse Blutfarbstoff durch die mesenchymalen Zellen vornehmlich der Leber und Milz aufgenommen und bis zu histochemisch reagierendem Eisen verarbeitet wird. Dieses Problem ist bei späteren Untersuchungen merkwürdigerweise unberücksichtigt geblieben, wir haben es deshalb noch einmal aufgegriffen und seine Klärung an Hand des verfügbaren Sektionsmaterials und mit Hilfe des Experimentes angestrebt.

Bei den akut verlaufenden Fällen wird für gewöhnlich eine Leberzellensiderose vermißt, sie tritt nur selten auf und hält sich in mäßigen Grenzen. Dagegen ist die Siderose der Sternzellen viel regelmäßiger, allerdings in ihrer Intensität ziemlich wechselnd und nur selten nimmt sie ein größeres Ausmaß an. In diesem Stadium ist das Eisen nur gelegentlich und höchstens in geringer Menge pigmentär, d. h. als eigengefärbtes granuläres Material in den Zellen abgelagert, in der Hauptsache handelt es sich um diffuses Eisen, das entweder bloß an den Zellgrenzen erscheint oder an cytoplasmatischen Strukturen niedergeschlagen ist, oder auch gelegentlich das ganze Cytoplasma erfüllt. Die Sternzellen sind oft vergrößert, ihre Kerne nicht selten verkleinert, verdichtet und hin und wieder auch bröcklig zerfallen, letzteres besonders dann, wenn die Vergrößerung und Speicherung einen besonders starken Grad erreicht hat.

Im Cytoplasma der Sternzellen finden sich — wie sich an Paraffinschnitten nach Alkoholfixierung besonders schön darstellen läßt — sehr oft größere und kleinere tropfenförmige distinkt von ihrer Umgebung sich abhebende Substanzen, die sich mit sauren Farbstoffen fast elektiv anfärben, wobei allerdings der Grad der Acidophilie größere Intensitätsschwankungen aufweisen kann. Manche leuchtend eosinrot gefärbte kugelige Gebilde lassen sich nur schwer — höchstens durch ihre Größe bzw. ihre Kleinheit — von normalen Erythrocyten unterscheiden. Es kommt vor, daß der Zelleib mehr oder weniger vollständig von derartigem Material erfüllt ist, welches dann meist statt der tropfigen eine mehr diffuse Verteilung aufweist, gewöhnlich mit gleichzeitiger Abnahme der Acidophilieintensität. Dieser Speicherungsprozeß äußert sich nicht gleichmäßig am gesamten System der Sternzellen, sondern scheint sich auf einzelne Zellen zu beschränken. Die Feststellung ist immer wieder überraschend, hier und dort zum Teil extrem speichernde neben völlig ruhenden Zellen auftreten zu sehen. Man wird unwillkürlich erinnert an die Vorgänge bei der Kohlenstaubspeicherung in Lymphknoten, in denen ja auch einzelne Reticulumzellen oder Gruppen von solchen bis zum Exzeß speichern, während andere von der Speicherung sich völlig ausschließen. Hier wie dort kann die im Übermaß speichernde Zelle morphologisch sich ausprägenden Schaden an ihrem Kern erleiden.

Innerhalb des gespeicherten acidophilen Materials entwickelt sich das histochemisch reagierende Eisen, zunächst in feinen blaßblauen Tönen und in diffuser Verteilung, nach und nach aber auch stärkere Farbtönungen und granuläre Form annehmend. Die ersten intensiveren Blautönungen bemerkt man an den Zellgrenzen oder an den geformten cytoplasmatischen Bestandteilen. Aus dem geschilderten Verhalten kann man auf die Hämoglobin- oder hämoglobinhaltige Natur des gespeicherten Stoffes schließen, eine Annahme, die durch den gelegentlichen positiven Ausfall der — im übrigen launischen — Lepehne-Reaktion gestützt wird. Noch ein weiteres Moment spricht für die erythrocytäre Herkunft dieses Materials; bei gründlichem Suchen findet man nämlich auch in den Sternzellen vollständige Erythrocyten, die meist mehr oder weniger hämoglobinverarmt, seltener aber auch völlig intakt sind. An solchen Erythrocyten können ebenfalls positive Eisenreaktionen auftreten.

Bei den *chronischen* Fällen ist dieser Befund wesentlich ausgeprägter. Hand in Hand damit geht auch für gewöhnlich eine Verstärkung der Siderose nicht nur der Sternzellen, sondern auch der Leberzellen. Die Aufnahme von Hämoglobin und Blutkörperchen — gerade von letzteren — nimmt hier manchmal bei einzelnen Zellen sehr erhebliche Formen an. Bis 5 und mehr Erythrocyten können in einer vergrößerten und abgerundeten Sternzelle anzutreffen sein. An solchermaßen phagocytierenden Zellen läßt sich auch das Schicksal der Erythrocyten schön verfolgen. Die normalen oder zumindest noch reichlich mit Hämoglobin beschickten Blutzellen blassen langsam ab, bis man schließlich nur noch leere Stromata vorfindet, über deren Schicksal sich ebensowenig aussagen läßt wie über das in den Erythrocyten eingeschlossene Hämoglobin, wenn sich nicht daran die besagte positive Eisenreaktion einstellt. Der Blutfarbstoff verschwindet allmählich aus den Erythrocyten und scheint gelöst, nicht etwa schollig oder tropfig sich über die Zelle zu verteilen. Man kann lediglich konstatieren, daß wahrscheinlich infolge fortschreitender Verdauung auch die Menge darstellbaren Eisens zunimmt und daß manchmal sogar die phagocytierten und dem intracellulären Aufschluß anheimfallenden Erythrocyten eine positive Eisenreaktion geben. Außerdem finden sich immer wieder die schon geschilderten acidophilen Substanzen vor allem in solchen Zellen, in denen sich Erythrocytenreste nicht oder nicht mehr nachweisen lassen. Daraus könnte man schließen, daß Hämoglobinspeicherung bzw. Verarbeitung und Erythrophagocytose zwei verschiedene und voneinander unabhängige Vorgänge darstellen.

Die Befunde in der Milz stimmen im wesentlichen mit jenen der Leber überein.

Mit dem Nachweis einer mit der Dauer der Erkrankung zunehmenden cellulären Eliminierung von Erythrocyten und Hämoglobin, sowie mit dem nachweisbaren Abbau dieser Substanzen in den Uferzellen von Milz und Leber liegt die Annahme nahe, daß die Siderose der Leber und Milz bei der kindlichen Ernährungsstörung zu einem wesentlichen Teil eine Folge des durch die Grundkrankheit bedingten Blatabbaues ist. Es soll hier nicht die durch die vorliegende Untersuchung allein ohnehin nicht beantwortbare Frage weiter erörtert werden, ob die gesamte Siderose etwa auf diesem Wege zustande kommt, von viel größerem Interesse scheint uns zu sein, der Ursache der auf dem Wege der Phagocytose vor sich gehenden Erythrocytenzerstörung nachzugehen.

Ausgangspunkt der folgenden Erörterung ist die heute wohl allgemein anerkannte Tatsache, daß die Erythrophagocytose nicht den üblichen normalen Vorgang des Blatabbaues darstellt. Ältere Untersucher (NEUMANN, LUBARSCH, M. B. SCHMIDT) haben schon darauf hingewiesen, daß Leber und Milz bei gesunden Menschen blutkörperchenhaltige Zellen stets vermissen lassen, und daß die Art der Erythrocytenzerstörung nur schwer morphologisch verfolgbar ist. Nach neueren Untersuchungen gewinnt die schon früher geäußerte Vermutung durch experimentelle Belege immer größere Beweiskraft, daß nämlich der Blatabbau unter physiologischen wie pathologischen Bedingungen in der Regel auf humoralem Wege — ohne ersichtliche celluläre Beteiligung — im strömenden Blute vor sich geht (MASSHoff 1,6). Neuerdings betonen auch HEIL-

MEYER und BEGEMANN ausdrücklich, daß die Hämolyse in der Strombahn der übliche Modus der Erythrocytenmauserung sei. Dieser nicht weiter erläuterte Hinweis fußt offenbar auf der Arbeit von SCHUBOTHE und ALTMANN, die nach eingehender Diskussion die von MASSHOFF vertretene Anschauung für richtig halten.

Die celluläre Blutzerstörung gehört zu den großen Ausnahmen; wann und unter welchen Bedingungen sie wirksam wird, läßt sich heute noch nicht klar übersehen. Erythrophagen sollen nach M. B. SCHMIDT häufiger bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten (Typhus, Gelbfieber, WEILSche Krankheit), ferner bei Giftanämien und vor allem im Experiment vorkommen. PONFICK will sie auch nach Verbrennungen gesehen haben. An anderer Stelle wurde bereits eingehender das Problem der Erythrophagocytose diskutiert (MASSHOFF 2, 3) und darauf hingewiesen, daß die celluläre Blutverarbeitung durch Faktoren, die einmal im Blute selbst, so dann aber auch im stoffverarbeitenden RES liegen, ausgelöst sein kann. Der Frage des Blatabbaues eigens gewidmete Experimente (MASSHOFF 4, 5) scheinen begründete Hinweise für die erstgenannte Möglichkeit zu geben derart, daß zwischen corpusculären Bestandteilen des Blutes und ihrem Suspensionsmedium, dem Plasma, bestimmte noch nicht näher präzisierbare Beziehungen bestehen.

Das Problem der cellulären Erythrocytenzerstörung hat in jüngster Zeit einen völlig neuen Aspekt erhalten. Bei chronischen hämolytischen durch Kältehämagglutinine bedingten Anämien ballen sich die Erythrocyten unter bestimmten Voraussetzungen zusammen und verfallen nach der Desagglutination leicht einer Hämolyse. Diese Hämolyse ist eine Folge der Membranschädigung, deren Zustandekommen damit erklärt wird, daß die Beladung der Erythrocytenmembran mit Antikörpern gleichzeitig eine Opsonierung der Zellen bewirkt (BAUMGARTNER). Bei den durch Autoagglutinine hervorgerufenen hämolytischen Anämien sind nach HEILMEYER und BEGEMANN Erythrophagien „in ungeheurem Umfang“ zu beobachten. SCHUBOTHE und ALTMANN haben dies bei einer einschlägigen durch Kältehämagglutinine ausgelösten hämolytischen Anämie auch autoptisch sehr eindrucksvoll zeigen können. Für das Zustandekommen der Phagocytose ist bekanntlich das Verhalten der Oberflächenspannung von großer Bedeutung. Das gehäufte Auftreten der Erythrophagen bei den antikörperbedingten hämolytischen Anämien soll nun darauf zurückzuführen sein, daß die sich um die Erythrocytenhülle legenden Antikörper (Globuline) die Grenzflächenspannung der roten Zelle gegenüber der phagocytierenden Zelle wesentlich vermindern (HEILMEYER und BEGEMANN) und damit die Phagocytose erleichtern. HEILMEYER und BEGEMANN halten einen ähnlichen Mechanismus auch bei den hämolytischen Anämien für möglich, die bei Hyperglobulinämien beobachtet werden, und wollen damit offenbar sagen, daß die die Phagocytose begünstigende Abänderung der Membranoberfläche nicht etwa nur dem Einfluß von Antikörpern allein zuzukommen braucht.

Im Hinblick auf die besagte gesteigerte Erythrophagie bei der Ernährungsstörung der Säuglinge wird man mit Recht fragen, ob dieser

auffällige Vorgang sich klinisch aus besonderen Merkmalen des Blutes erklären läßt. Das ist im Augenblick noch nicht möglich. Krisenhafte Blutzerstörungen kommen sicher nicht vor. Am konstantesten entwickelt sich als Folge des Wasserverlustes eine Bluteindickung mit entsprechender Verschiebung in Hämoglobin- und Erythrocytengehalt und mit der Zeit wohl häufiger auch eine echte Anämie wechselnd starken Grades. Störungen am System der roten Zellen, die die Erythrophagie verständlich machen könnten, sind nicht bekannt, allerdings sind unseres Wissens Untersuchungen im Sinne oben gemachter Ausführungen auch noch nicht vorgenommen. Dagegen sind die das Blutplasma betreffenden Verhältnisse besser studiert. Bei der trockenen Form der Erwachsenendystrophie — bei jener der Kinder dürfte dasselbe anzunehmen sein — pflegt das Plasmaeiweiß infolge der Exsikkation bei erschöpftem Wasserbindungsvermögen zwar anzusteigen, die zirkulierende Gesamtmenge absolut aber abzunehmen. Die relative Vermehrung des Plasmaeiweißes betrifft vor allem die Globulinfraktion (GÜLZOW, HERKEN und REMMER). Daß derartige quantitative und qualitative Verschiebungen ursächlich für die Erythrophagie in Betracht kommen, ist nicht wahrscheinlich, zumal es eine Anzahl anderer Krankheiten gibt mit ähnlichen Störungen des Eiweißgehaltes und der Eiweißzusammensetzung im Blut ohne das besagte Symptom.

Bei seinen Studien über das Zustandekommen der Hämösiderose der Säuglingernährung hat DUBOIS den Erythrocyten besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Er fand bei der Mehrzahl seiner Fälle „in den KUPFFERSchen Zellen und in den Pulpazellen der Milz eosinrote Scheibenchen und Körner“. Diese Gebilde, die jenen in unseren Beobachtungen vollständig zu entsprechen scheinen, deutet DUBOIS als Reste zerfallender Erythrocyten, bemerkt aber ausdrücklich, daß Erythrophagien in der Leber nie mit Sicherheit, in der Milz nur ganz vereinzelt gefunden werden konnten. Andererseits wird aber das Vorkommen von hellblauen Scheiben bei der Berliner-Blau-Reaktion in den Sternzellen beschrieben, die offensichtlich nur phagocytierten im Abbau befindlichen Erythrocyten entsprechen können. Aus dem Nachweis morphologisch abwegiger Erythrocyten innerhalb der Capillaren schließt DUBOIS, daß die cellulären Schollen von den intravasal geschädigten und zerfallenden Erythrocyten herrühren und nimmt an, daß hierbei abnorme hämolytische Faktoren im Spiele sind. Dabei wird daran gedacht, daß die schon im normalen Darm vorkommenden hämolytischen Substanzen von Seifencharakter bei erkrankten Säuglingen vermehrt resorbiert werden und die Lipoidanteile der Erythrocytenmembran angreifen können. Die übrigen von DUBOIS für das Zustandekommen der Hämösiderose diskutierten Faktoren sind an dieser Stelle von untergeordneter Bedeutung. Die von

DUBOIS geäußerte Vermutung von der hämolytischen Wirksamkeit bestimmter enterogener Stoffe ist vor wenigen Jahren durch experimentelle Untersuchungen wesentlich gestützt worden. JOHNSON, FREEMAN und LONGINI wiesen im lipämischen Serum hämolytisch wirkende Fettsäuren und Fettseifen nach. Normalerweise soll der Organismus gegen die Wirkung derartiger Stoffe, die ja nach jeder fettreichen Nahrung in reichlicher Menge auftreten können, nach Ansicht der genannten Autoren geschützt sein.

Die die Phagocytose betreffenden Befunde von DUBOIS haben wir also im großen und gänzen bestätigen und durch den Nachweis von zum Teil erheblichen Erythrophagien erweitern können.

Das phagocytiäre System der Milz und Leber enthält intakte und geschädigte Erythrocyten und außerdem scholliges Hämoglobin, das nicht ausschließlich aus den intracellulär zerstörten Erythrocyten stammt, sondern als solches offenbar zunächst gelöst aufgenommen und dann in der Zelle angereichert wird. Letzteres würde besagen, daß eine intravasale Auflösung wahrscheinlich geschädigter Erythrocyten vorausgegangen sein müßte.

Die erhobenen Befunde scheinen uns in zweierlei Hinsicht wichtig, 1. weil damit die Hämosiderose der Leber und Milz ernährungsgestörter Säuglinge zu einem wesentlichen Teil auf die Grundkrankheit bezogen werden kann, 2. weil aus ihnen auf Grund der heutigen Vorstellungen des Blatabbaues anzunehmen ist, daß bei der Ernährungsstörung entweder bestimmte Veränderungen der roten Zellen vorliegen oder bestimmte Störungen in den Beziehungen zwischen zirkulierendem Blut und RES bestehen, die erst die Voraussetzung für den abnormalen Blatabbau abgeben, für dessen Ursache bislang aus den klinischen Kenntnissen keine hinreichende Erklärung gegeben werden kann.

Experimentelle Befunde.

Wenn die Gründe für den auffälligen und ungewöhnlichen Abbau im Blute ernährungsgestörter Kinder selbst zu suchen wären, würde das Experiment eine Möglichkeit geben, für eine solche Annahme Anhaltpunkte zu bieten. In früheren Untersuchungen, die der Analyse der Individualeigentümlichkeiten des Blutes dienten, konnte gezeigt werden (MASSHoff 7), daß sich Blut verschiedener Herkunft aus der Art der Reaktionsantwort differenzieren läßt, wenn man nach subcutaner Injektion sein Schicksal im Zeitreihenversuch beim Tier morphologisch verfolgt. Dieses Verfahren schien geeignet zu dem Versuch, auch eine etwaige Verschiedenartigkeit von Blut kranker und gesunder Säuglinge auf morphologischem Wege zu belegen. In Analogie zu unseren früheren Untersuchungen wurde das Schicksal kleiner mit Blut verschiedener

Säuglinge gesetzter subcutaner Hämatome bei der weißen Maus untereinander verglichen. Es wurde zu den Versuchen ausschließlich Blut von dystrophischen, fortgeschritten exsikkirten Kindern verwendet, die über mehrere Wochen krank waren, keine Intoxikationssymptome geboten und klinisch keine manifesten Infekte aufgewiesen hatten. Die Tiere der verschiedenen bis zu 7 Tagen laufend untersuchten Serien erhielten gleichzeitig Blut von kranken und zur Kontrolle auch von gesunden Kindern (bzw. gesunden Erwachsenen). Dem Direktor der hiesigen Kinderklinik, Herrn Prof. Dr. NITSCHKE, sind wir für die Auswahl geeigneter Fälle und für die Überlassung des Blutes zu besonderem Dank verpflichtet.

Im folgenden sei das Ergebnis dieser Versuche in seinen wesentlichen Punkten zusammengefaßt unter bewußtem Verzicht auf die detaillierte Wiedergabe der einzelnen Befunde, die bei den verschiedenen Untersuchungsreihen mit unwesentlichen im übrigen durchaus plausiblen Variationen im großen und ganzen gut übereinstimmen.

Die nach subcutaner Blutinjektion auftretenden Reaktionen lassen sich nach unseren früheren Untersuchungen morphologisch in direkt und indirekt faßbare Einzelsymptome gliedern; zu den erstgenannten gehören die Reaktionen hämatogener und histiogener Zellen, Phagocytose bzw. Speicherung und Eisenablagerung, zu den letztgenannten hauptsächlich der im einzelnen unsichtbar bleibende Erythrocytenabbau, der durch flüssige Medien mittels fermentativer Stoffe vorgenommen wird und nur aus bestimmten Erscheinungen erschlossen werden kann.

In allen diesen Punkten ergeben sich zwischen dem Blut des Dystrophikers und dem von gesunden Kontrollpersonen Unterschiede entweder in quantitativer, qualitativer oder zeitlicher Hinsicht bei im wesentlichen gleichgeartetem Reaktionsmechanismus.

Das Verhalten der *cellulären Reaktionen* divergiert am eindrucksvollsten. Das injizierte Dystrophikerblut führt zu einer wesentlich stärkeren reaktiven Zellvermehrung und läßt das hämatogene Zellelement deutlich in den Vordergrund treten. Allgemein pathologisch gesprochen, wird also ein intensiverer Reiz durch das Blut des Dystrophikers als durch das der gesunden Kontrollen gesetzt. Im Laufe der ersten beiden Tage bilden sich kräftige leukocytäre Zellsäume um das Dystrophikerhämatoom und peripher davon werden nur allmählich Histiocyten mobilisiert, die in den folgenden Tagen mehr und mehr proliferieren, gegen das Hämatom vorwandern und sich mit dem kaum noch an Zahl zunehmenden Leukozyten mischen. Beim Kontrollblut ist die Zellreaktion zahlenmäßig geringer, der Leukozytenanteil kleiner und die Histiocyten herrschen mehr im Zellbild vor. Im ganzen verläuft also die Reaktionträger. Vom 3.—4. Tag gleichen sich die zelligen Reaktionen in ihrer qualitativen Zusammensetzung etwas an, ein Unterschied besteht nur insofern, als beim Dystrophikerblut die Histiocytenvermehrung ziemlich weit in die Umgebung des Hämatoms reicht und außerdem über einen längeren Zeitraum erhalten bleibt.

Die *Phagocytose* von Erythrocyten ist beim Dystrophikerblut durchweg viel lebhafter als bei den Kontrollen, ein Befund, der als Folge der verstärkten Zellreaktion durchaus verständlich ist. Die erhöhte Phagocytose ist regelmäßig in den ersten Tagen vorhanden, nach etwa 4 Tagen verwischen sich allmählich die Unterschiede. Dies legt zusammen mit dem Verhalten der Zellreaktion den Schluß nahe, daß wesentliche trennende Merkmale beim Abbau des verschiedenen Blutes nur während einer gewissen „vorbereitenden Phase“ bestehen und daß danach die Faktoren, die die Verschiedenartigkeit der Reaktionen auslösen, nicht mehr so ausgesprochen wirksam sind. Die *Speicherung* von Abbauprodukten kann als ungefähres Maß gelten für den Umfang der nicht cellulär vermittelten Erythrocytenzerstörung, sie überwiegt beim Kontrollblut wenigstens in den ersten Tagen, um dann allmählich bei beiden Blutarten in etwa gleicher Stärke abzulaufen.

Dem Einwand, daß die quantitative Beurteilung der Zellreaktionen der Phagocytose sowie der Speicherung allein für die verschiedene Schnelligkeit des Blutabbaues nur ungenaue und zu subjektiv gefärbte Anhaltspunkte gebe, läßt sich mit dem Verhalten des *Abbaueisens* begegnen. Hier ergeben sich nämlich einwandfrei zu objektivierende Unterschiede. Beim Abbau des Dystrophikerhämatoms wird regelmäßig früher und umfangreicher Eisen freigesetzt und histochemisch nachweisbar. Schon nach 36 Std sind histochemisch diffuse intracelluläre Eisenablagerungen zu finden, entstanden aus intracellulär verarbeiteten Erythrocyten. Es kommt in der Folge zu einer schnellen Anreicherung vorwiegend körnigen Eisens in den inneren und äußeren Schichten der Reaktionszone. Bei den Kontrollen verläuft der Abbau bis zum histochemisch reagierenden Eisen langsamer und außerdem werden hierbei fast regelmäßig feine Eisenniederschläge auch jenseits der Demarkationszone festgestellt zwar hauptsächlich in den Wänden der Lymphbahnen. Beim Dystrophikerblut ist derartiges kaum einmal zu konstatieren. Diesem Befund kommt deshalb eine Bedeutung zu, weil er in dem Sinne ausgewertet werden kann, daß das Kontrollblut zu einem nicht unerheblichen Teil tatsächlich auf humoralem Wege aufgelöst wird.

Diese aus mehreren Untersuchungsreihen zusammengefaßten Befunde sprechen also für gewisse Unterschiede zwischen Blut von Dystrophikern und gesunden Kindern. Die extravasale Einverleibung von Blut und die fortlauende vergleichende Untersuchung seines Schicksals scheint uns ein brauchbares testartiges morphologisches Verfahren, Unterschiede in der Qualität des Blutes von verschiedenen Individuen auch der gleichen Art zu erweisen. Während wir früher Blut verschiedener Tiere auf diese Art miteinander verglichen, haben wir diesmal den gleichen Versuch nur mit menschlichem Blut vorgenommen. Dabei hat der Vergleich des Blutes von Kindern etwa das gleiche Ergebnis gezeigt wie in unseren früheren Untersuchungen derjenige von arteigenem und artfremdem Blut. Wie wir seinerzeit für das letztgenannte einen größeren Grad von Fremdheit und infolgedessen einen größeren Reiz für den zur Blutverarbeitung gezwungenen Tierorganismus annahmen, so müssen wir jetzt das gleiche für das Dystrophikerblut im Vergleich zum normalen Säuglingsblut folgern.

Der von uns eingeschlagene Weg kann allerdings keine Auskunft darüber geben, welcher Art die Faktoren sind, die für die Verschieden-

artigkeit des Abbaues verantwortlich in Frage kommen. In Betracht zu ziehen sind sowohl Besonderheiten der flüssigen Phase des Blutes wie Unterschiede im corpusculären Bestand. In erster Linie wäre die gegenüber der Norm veränderte Zusammensetzung des Plasmas oder die Anwesenheit abwegiger Substanzen im Plasma des Dystrophikers zu bedenken. Erinnert sei in diesem Zusammenhang an die Vorstellung von der Bedeutung der Coliendotoxine (BESSAU) oder an gewisse Amine (Histamin, Cholin) (DIECKHOFF) (vergl. hierzu LINNEWEH). Inwieweit solche Verhältnisse den Erythrocytenabbau zu beeinflussen vermögen, läßt sich noch nicht entscheiden. Andererseits ist auf die Untersuchungen von FISCHER hinzuweisen, die wahrscheinlich gemacht haben, daß die Erythrocyten allein für die Abbauunterschiede auch eine nicht unwesentliche Rolle spielen. FISCHER hat nämlich die von uns früher beschriebenen Experimente wiederholt und an Stelle des Vollblutes verschiedener Tiere nur gewaschene Erythrocyten verwandt. Dabei haben sich die gleichen Unterschiede ergeben, und die erzielten Ergebnisse stimmen in allen wesentlichen Punkten mit denen nach Vollblutinjektionen überein. FISCHER kommt deshalb bei dem Vergleich ihrer und unserer Resultate zu dem Schluß, daß das Plasma bei der gewählten Versuchsanordnung keinen bestimmenden Einfluß auf den Abbau des Blutes zu besitzen braucht.

Das aus den autoptischen Untersuchungen gewonnene Resultat, daß nämlich die Siderose der Leber und Milz des an Ernährungsstörung zugrunde gehenden Säuglings zu einem wesentlichen Teil auf die celluläre Zerstörung von wahrscheinlich bereits intravasal geschädigten Erythrocyten zurückgeht, hat unter Zugrundelegung der begründeten Vorstellung von dem vorwiegend acellulär vor sich gehenden normalen wie krankhaft gesteigerten Blatabbau die Vermutung aufkommen lassen, daß eine qualitative Abwandlung des Dystrophikerblutes und zwar höchstwahrscheinlich der Erythrocyten selbst ursächlich für diese ungewöhnliche Form der Blutzerstörung in Betracht kommt. Das rein morphologisch ausgerichtete Experiment gibt dieser Vermutung recht.

In welcher Richtung allerdings das Andersgeartetsein des Dystrophikerblutes liegt, vermögen wir vorerst nicht zu sagen. Denkbar sind nach den bisherigen zum Teil experimentell fundierten Anschauungen zwei Möglichkeiten: einmal könnten die Oberflächenverhältnisse der Erythrocyten abgewandelt sein durch an die Oberfläche gebundene Substanzen in ähnlicher Weise wie man es heute bei der durch Kältehämagglutinine bedingten hämolytischen Anämie annimmt (HEILMEYER und BEGEMANN, SCHUBOTTE und ALTMANN), zum anderen wäre eine Änderung der Oberfläche durch Einwirkung bestimmter Stoffe möglich, wodurch eine beschleunigte Hämolyse eingeleitet werden könnte etwa entsprechend

den Vorstellungen von DUBOIS oder den Experimenten von JOHNSON und Mitarbeiter. Bei aller Reserve gegenüber der Bewertung feinerer Strukturen der roten Blutzellen aus dem histologischen Schnittpräparat scheint uns die zweite Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen zu sein. Wie DUBOIS sahen nämlich auch wir intravasal durch ungleiche Hämoglobinbeschickung ausgezeichnete, also offenbar bereits geschädigte Erythrocyten. Derartige Zellen werden womöglich bevorzugt durch Phagocytose eliminiert, wobei die besonderen Strömungsverhältnisse der Leber und Milz diesen Vorgang begünstigen. Eine etwaige bereits intravasal eingetretene Hämolyse braucht deshalb durchaus nicht klinisch manifest zu werden, besonders wenn sie nur partiell ist.

Die geschilderten autoptischen und experimentellen Befunde und die sich daraus ergebenden Überlegungen lassen es unseres Erachtens erwünscht und lohnenswert erscheinen, die Analyse des Dystrophikerblutes mit anderen etwa serologischen oder hämatologischen Verfahren zu versuchen, um dem Wesen der vermuteten Eigentümlichkeiten näherzukommen.

Zusammenfassung.

Die Siderose von Leber und Milz beim ernährungsgestörten Säugling ist hämoglobinogenen Ursprungs und wesentlich durch die Grundkrankheit bedingt. Mit zunehmender Krankheitsdauer läßt sich nämlich in Leber und Milz eine zum Teil erhebliche Phagocytose von Erythrocyten und Hämoglobin und ein intracellulärer Abbau dieser Stoffe feststellen. Als Ursache dieses als regelwidrig zu bezeichnenden Blutabbaues werden qualitative Veränderungen des Dystrophikerblutes vermutet. Mit Hilfe eines früher zur Differenzierung von Blut verwendeten Verfahrens wurde versucht, auf morphologischem Wege etwaige Unterschiede zwischen Blut von gesunden und dystrophischen Kindern zu erfassen. Die fortlaufende und vergleichende Untersuchung von subcutan der Maus injiziertem Blut ergibt tatsächlich morphologisch faßbare Unterschiede derart, daß das Blut von Dystrophikern gemessen an der Art der Reaktion einen intensiveren Reiz auslöst und schneller abgebaut wird als dasjenige von gesunden Kindern. Die sich aus dem Versuch ergebenden Unterschiede können durch die Erythrocyten selbst ausgelöst sein, über ihr Wesen lassen sich bis jetzt aber nur Vermutungen äußern.

Literatur.

- BAUMGARTNER, W.: *Helvet. med. Acta* **15**, 61 (1948). — BERNING, H.: *Die Dystrophie*. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — BESSAU: *Mschr. Kinderheilk.* **38**, 138 (1927). — *Dtsch. med. Wschr.* **1939**, 1405. — DIECKHOFF: *Mschr. Kinderheilk.* **86**, 223 (1941). — DUBOIS, M.: *Virchows Arch.* **236**, 481 (1922). — FISCHER, L.: *Inaug.-Diss.* Tübingen 1947. — GIESE, W.: *Fiat Rev. Allg. Path.* Teil II, 98

(1948). GÜLZOW: *Z. inn. Med.* **1947**, H. 13/14. — GÜTHERT, H., u. I. FUCHS: *Beitr. path. Anat.* **110**, 254 (1949). — HEILMEYER u. BEGEMANN: *Klin. Wschr.* **1950**, 521. — HERKEN u. REMMER: *Dtsch. Gesdh. wes.* **1946**, 683. — JOHNSON, V., L. W. FREEMANN and J. LONGINI: *J. Amer. med. Assoc.* **124**, 1250 (1944). — LINNEWEH: *Mschhr. Kinderheilk.* **85**, 215 (1941). — LUBARSCH, O.: *Beitr. path. Anat.* **69**, 242 (1921). — MASSHOFF, W.: (1) *Dtsch. med. Wschr.* **1946**, 92. — (2) *Fiat Rev., Spez. Path. Teil II*, **1948**, 1. — (3) *Schweiz. med. Wschr.* **1950**, 1093. — (4) *Verh. Dtsch. Ges. für Path.*, 33. Tagg Kiel **1949**, S. 148. — MASSHOFF, GRÄNER u. HELLMANN: (5) *Virchows Arch.* **317**, 114 (1949). — MASSHOFF: (6) *Beitr. path. Anat.* **108**, 88 (1943). — (7) *Beitr. path. Anat.* **109**, 179 (1944). — MÜLLER, W.: *Klin. Wschr.* **1948**, 178. — PONFICK: *Berl. klin. Wschr.* **1877**. — RECHENBERGER, J. u. E. SCHAIERER: *Virchows Arch.* **312**, 660 (1944). — SAITO, H.: *Virchows Arch.* **250**, 69 (1924). — SCHMIDT, M. B.: *Erg. Path.* **35**, 105 (1940). — SCHMÜCKER: Zit. nach GÜTHERT u. FUCHS. — SCHUBOTHE, H. u. H. W. ALTMANN: *Z. klin. Med.* **146**, 428 (1950). — STRÄTER, R.: *Virchows Arch.* **218**, 1 (1914). — ÜHLINGER: Zit. nach BERNING. — WATERLOW: Zit. nach BERNING.

W. MASSHOFF, Tübingen, Pathologisches Institut der Universität.